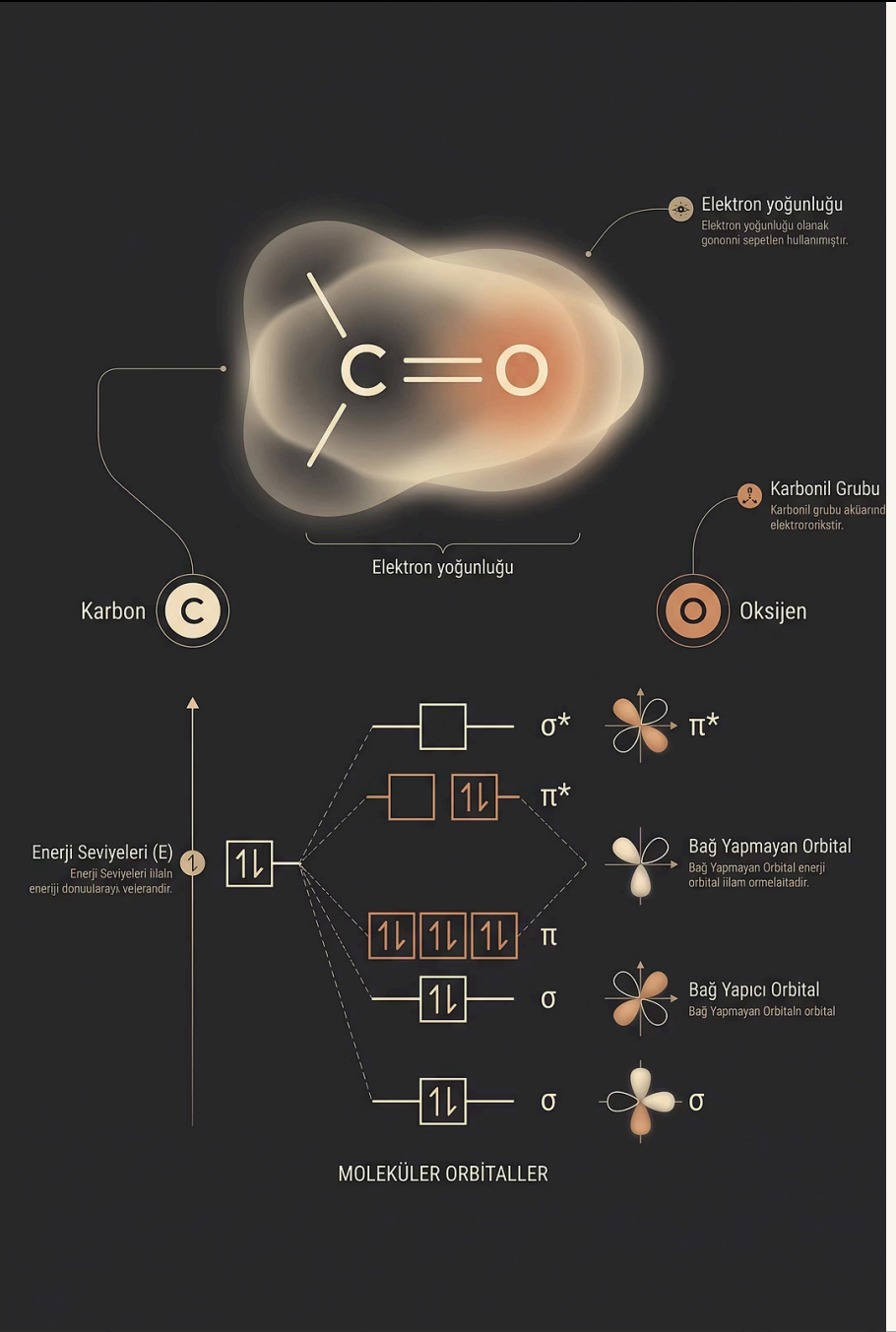


Nükleofilik Katılma Tepkimeleri

Karbonil Grubunun Kimyasal Dinamikleri, Biyolojik İmplikasyonları ve Ontolojik Analizi

Ders Sunumu — *Teradigma*

Karbonil Grubu: Organik Kimyanın Omurgası

Karbon (C) ve oksijen (O) arasında kurulan C=O bağı, sayısız biyolojik yapıda belirleyici bir reaktiviteye sahiptir:

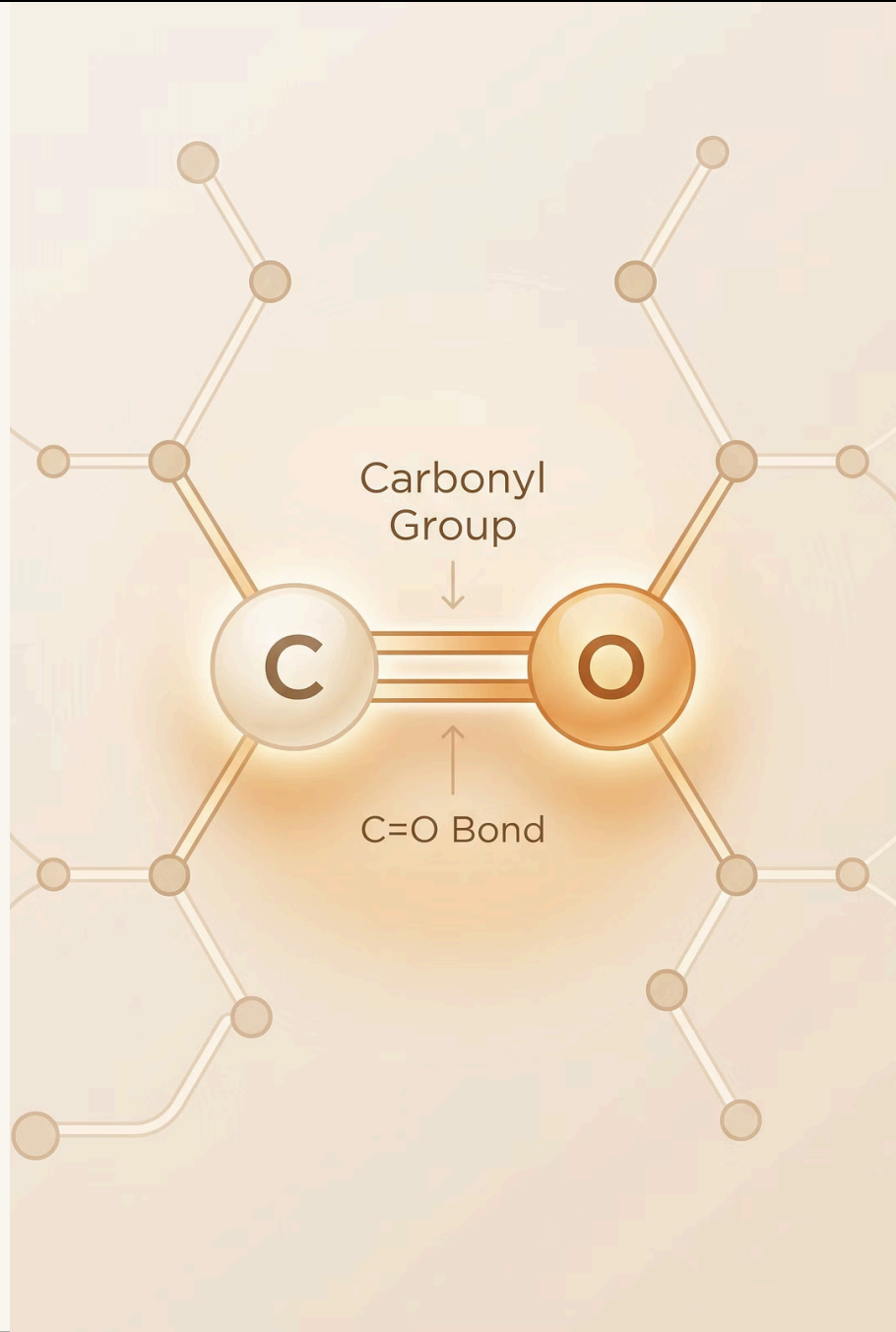
Geniş Kapsam

Basit çözücü moleküllerinden nükleik asitlerin şeker iskeletine kadar uzanan geniş bir işlevsellik yelpazesi

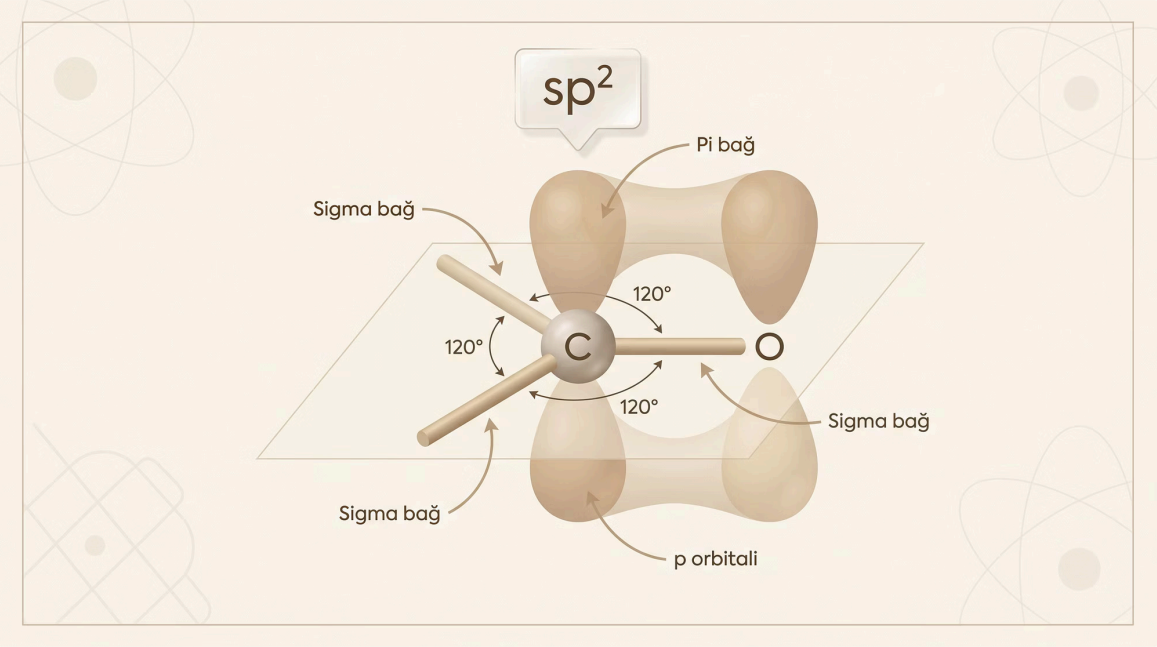
Biyolojik Çeşitlilik

Bitkilerin kimyasal savunma sistemlerinden hücresel enerji metabolizmasının yakıtı glukoza kadar

> Cansız ve şuursuz atomların bu kadar geniş bir işlevsellik sergilemesi, maddenin kendi içinde değil; onu belirli amaçlar doğrultusunda istihdam eden bir İlmin tecellisinde anlam kazanmaktadır.



sp^2 Hibridizasyonu ve Trigonal Düzlem Geometrisi



Karbonil karbonu, üç sigma (σ) bağı oluşturacak şekilde sp^2 hibridizasyonuna sahip kılınmıştır:

Trigonal Düzlem

Bağ açıları yaklaşık 120°; geometri trigonal düzlemdir

Pi (π) Bağı

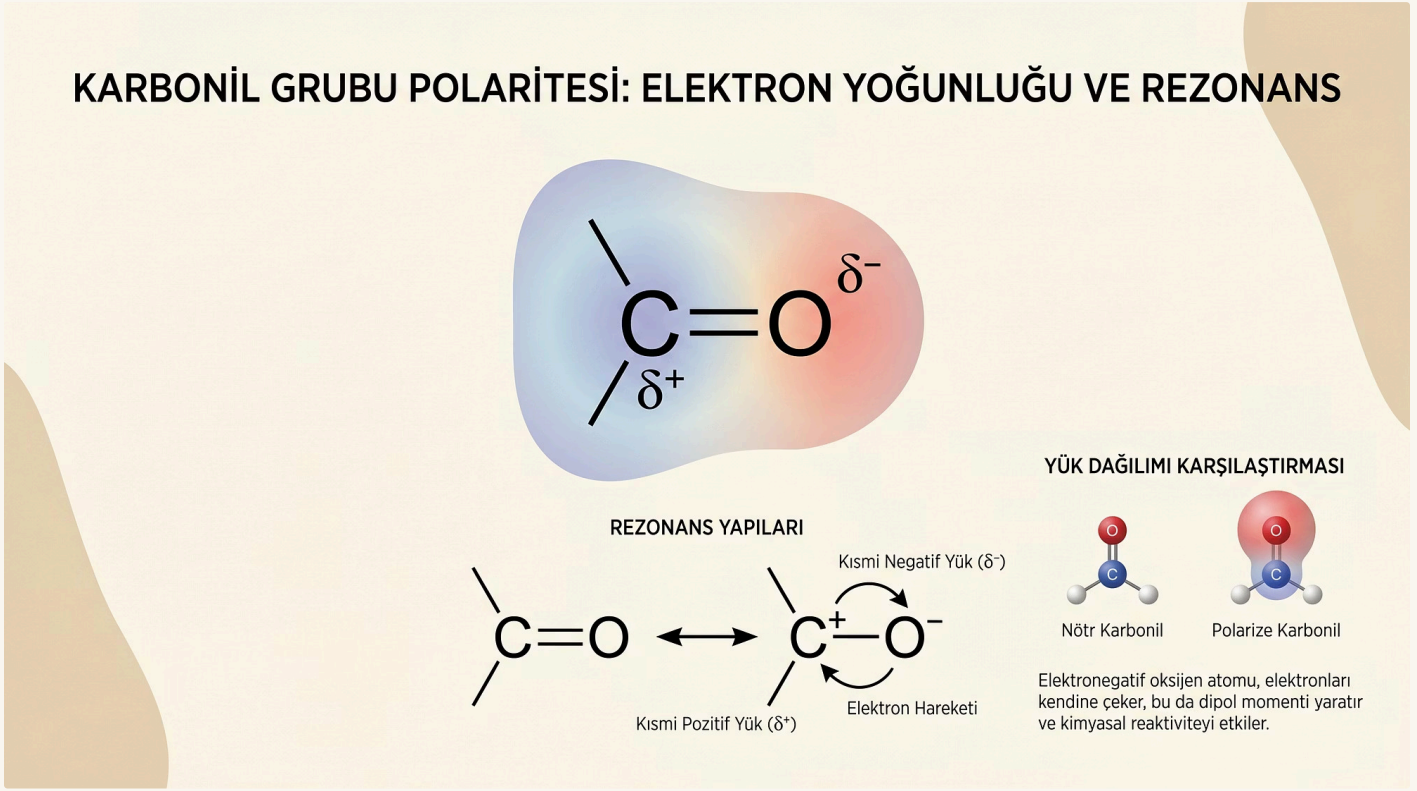
Düzlemin altında ve üstünde yer alan hibritleşmeye katılmamış p orbitallerinin yanal örtüşmesiyle oluşturulur

Tepkime Alanı

π bağı, sigma bağlarına kıyasla daha yüksek enerji seviyesinde ve daha düşük bağ enerjisindedir; kimyasal tepkimelerin birincil alanını teşkil eder

Elektronik Asimetri: Polarite ve Elektrofilik Karbon

Oksijen atomunun elektronegatifliği (Pauling ölçeğinde 3,44), karbon atomununkinden (2,55) belirgin ölçüde yüksek olarak tayin edilmiştir:



δ⁻ Oksijen

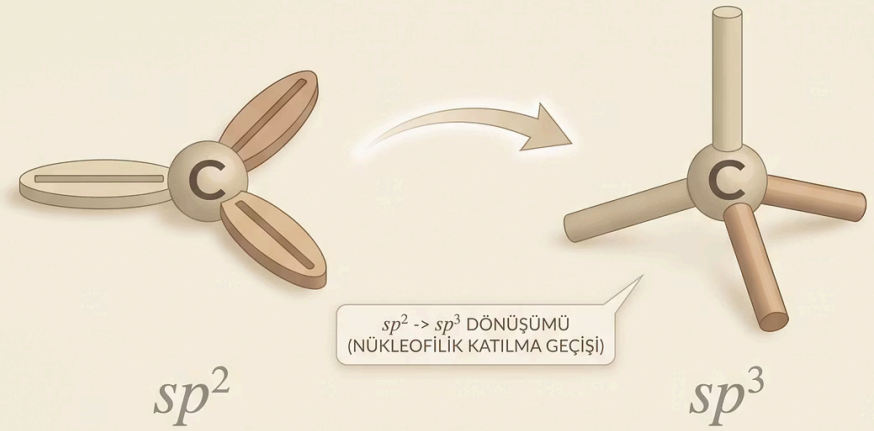
Bağ elektronları oksijene doğru çekilir; oksijende kısmi negatif yük oluşur

δ⁺ Karbon

Karbonda kısmi pozitif yük oluşur; elektrofilik hale getirilerek nükleofilik saldırıya açık hale yerleştirilir

Rezonans

Bipolar rezonans yapısı, nükleofilik katılma mekanizmasını anlamada kritik bir model sunar



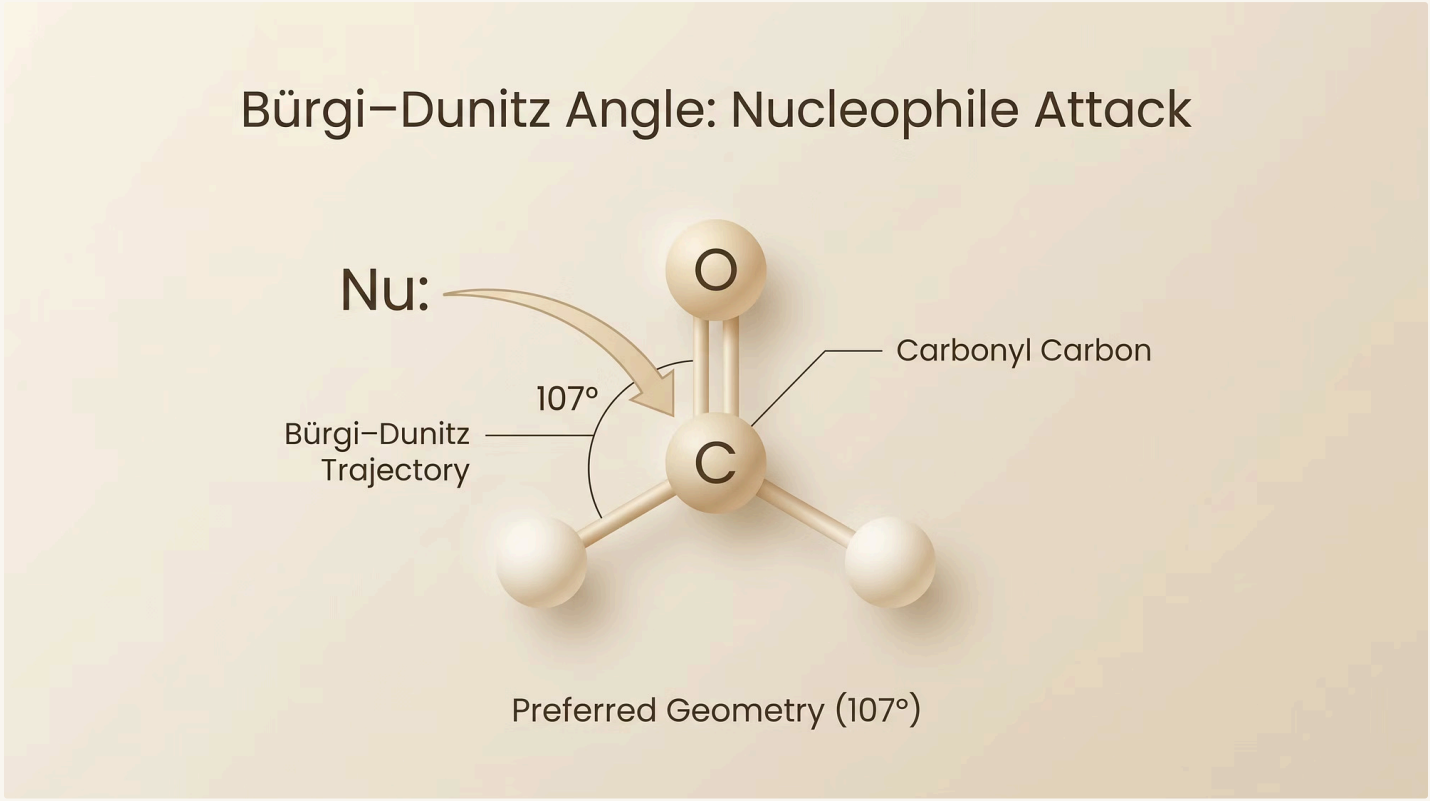
$sp^2 \rightarrow sp^3$: Geometrik Dönüşümün Önemi

Nükleofilik katılma gerçekleştiğinde karbonil karbonunun hibridizasyonu dönüştürülmüş olur:

1. **sp^2 Geometrisi**
   Düzlemsel trigonal yapı, 120° bağ açıları
2. **Nükleofilik Katılma**
   Nükleofilin karbonil karbonuna saldırısı
3. **sp^3 Geometrisi**
   Dörtyüzlü (tetrahedral) yapı; stereokimyasal özellikler ve kararlılık belirlenir

Biyolojik sistemlerde enzim-substrat etkileşimlerinin stereokimyasal sonuçları bu geometrik dönüşüme dayanır.

Bürgi-Dunitz Açısı: Nükleofilik Saldırının Geometrik Zorunluluğu



Kristalografik ve kuantum kimyasal hesaplamalar, nükleofilin karbonil karbonuna yaklaşım açısının rastgele olmadığını ortaya koymuştur:

1

Zorunlu Açı

Yaklaşık **107° ± 5°** olarak belirlenen yaklaşım açısı

2

İsimlendirme

Bu açı, **Bürgi-Dunitz Açısı** olarak isimlendirilir

3

Kuantum Zorunluluğu

Bu açıdan sapma tepkimeyi biyolojik yaşamı sürdürecek bir hızda gerçekleşmez kılar

Bürgi-Dunitz Açısının Üç Bileşeni

Bu açının zorunluluğu, moleküler orbitallerin etkileşimindeki hassas bir dengeye dayanır:

HOMO-LUMO Etkileşimi

Nükleofilin HOMO′su, karbonil grubunun LUMO′su (π*) ile maksimum örtüşmeyi 90°′ye yakın açıda sağlar

Pauli İtmesi

Tam 90° yaklaşımda oksijenin dolu orbitalleriyle nükleofilin elektronları arasında destabilize edici itme meydana gelir

Optimal Denge

Bürgi-Dunitz yörüngesi, bağ oluşumunu sağlayan örtüşmenin maksimize edildiği, itmenin minimize edildiği yegane yaklaşım yoludur

Enzimatik Mimari ve Bürgi-Dunitz Uyumu

Bu geometrik kısıtlama, biyolojik sistemlerdeki enzimlerin aktif bölge mimarisini doğrudan belirler:

Enzim Konumlandırması

Enzimler, substratlarını tam olarak 107°'lik açıyı sağlayacak şekilde konumlandıracak bir yapıya sahip kılınmıştır

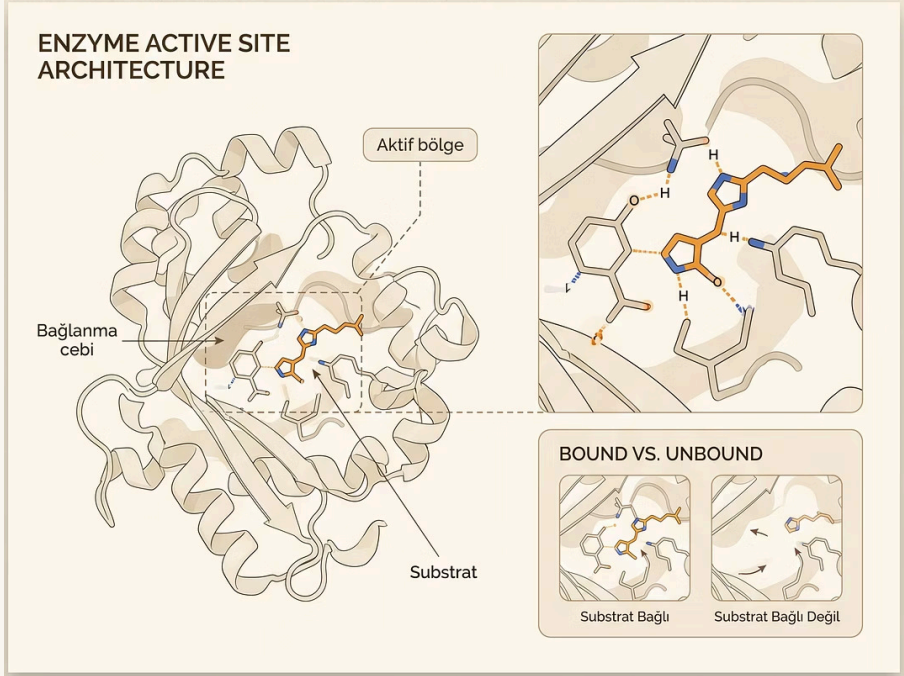
Transaldolaz Örneği

Yapısal çalışmalar, substratın enzim cebine yerleştiğinde moleküler iskeletin büküldüğünü ve bu konumun adeta zorlandığını göstermektedir

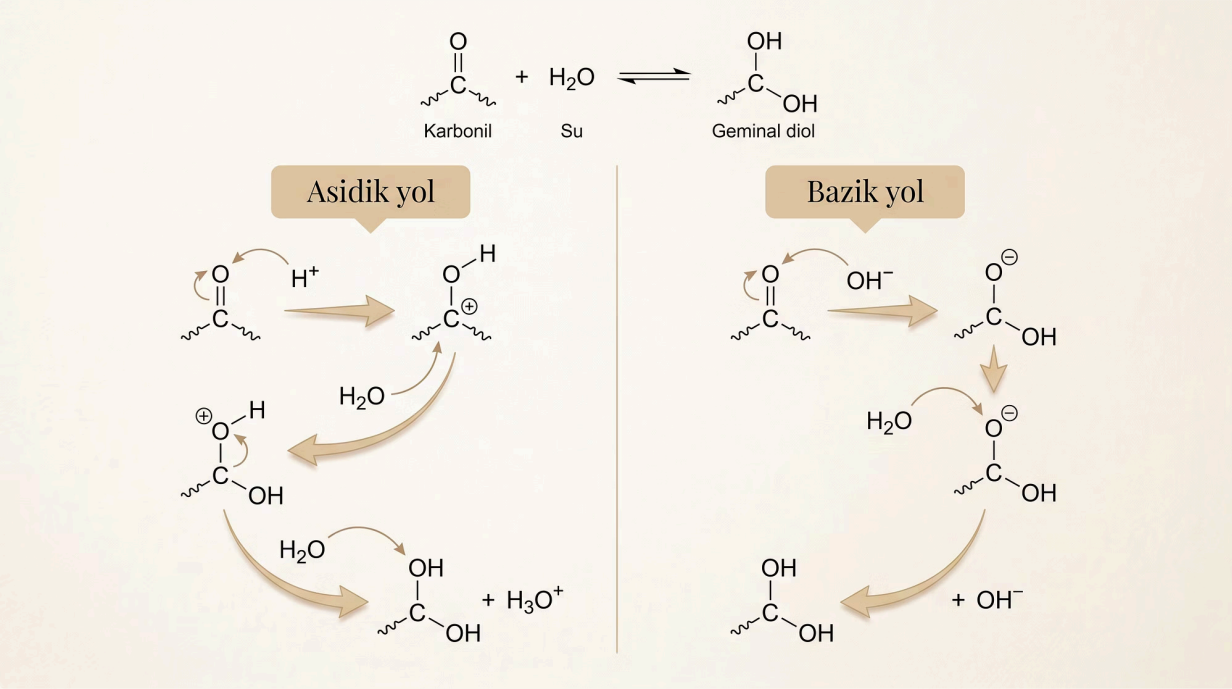
Tasarım Zorunluluğu

Amino asitlerin rastgele dizilimi bu spesifik açıyı sağlayamaz; tepkime biyolojik hızda gerçekleşemezdi

> Kuantum mekaniksel bir zorunluluğun biyolojik mimariyle kusursuz biçimde karşılanması, kanunlar ile biyolojik araçların aynı kaynaktan çıktığına işaret etmektedir.



Su Katılması: Hidratasyon ve Geminal Diol Oluşumu



Karbonil bileşiklerinin su ile tepkimesi sonucu **geminal diol** (hidrat) oluşur; bu süreç genellikle tersinirdir:

Her iki mekanizmada ulaşılan nihai ürün aynıdır; izlenen yol ortam şartlarına göre optimize edilmiştir.

Asidik Ortam

Karbonil oksijeni protonlanarak ($C{=}OH^+$) molekül "aktive edilmiş" hale getirilir; zayıf nükleofil olan suyun saldırısı kolaylaştırılır

Bazik Ortam

Hidroksit iyonu (OH^-) çok daha güçlü bir nükleofil olarak doğrudan karbonil karbonuna saldırır

Hidratasyon Dengesini Belirleyen Faktörler

Hidrat oluşum dengesi, karbonil grubuna bağlı sübstitüentlerin elektronik ve sterik özelliklerine son derece duyarlı bir şekilde ayarlanmıştır:

Formaldehit

Denge neredeyse tamamen hidrat ($CH_2(OH)_2$) yönüne kaymıştır

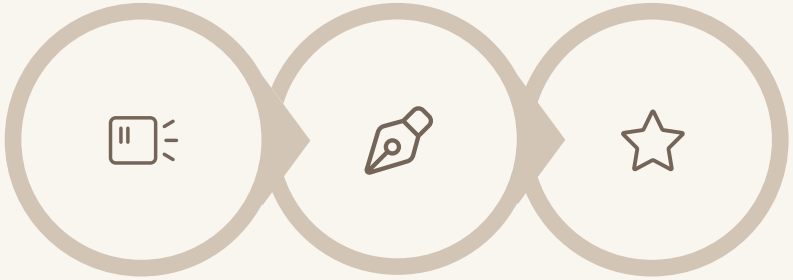
Aseton

Denge büyük oranda karbonil formu lehinedir; metil gruplarının elektron verici etkisi ve sterik baskı belirleyicidir

Kloral Hidrat

$CCl_3CH(OH)_2$ — Güçlü elektron çekici triklorometil grubu, hidrat formunu son derece kararlı kılmaktadır

Alkol Katılması: Hemiasetal ve Asetal Oluşumu



Karbonil + Alkol **Hemiasetal** **Asetal**

Asetaller bazik ve nötr koşullarda kararlıdır; asidik ortamda tekrar karbonil bileşenlerine ayrışır — organik sentezde karbonil koruma stratejisi olarak kullanılır.

Mekanizma Adımları

01

Hemiasetal Oluşumu

Bir mol alkolün karbonil grubuna katılmasıyla hemiasetal oluşur; aynı karbon üzerinde hem -OH hem de -OR grubu barındırır

02

Su Ayrılması

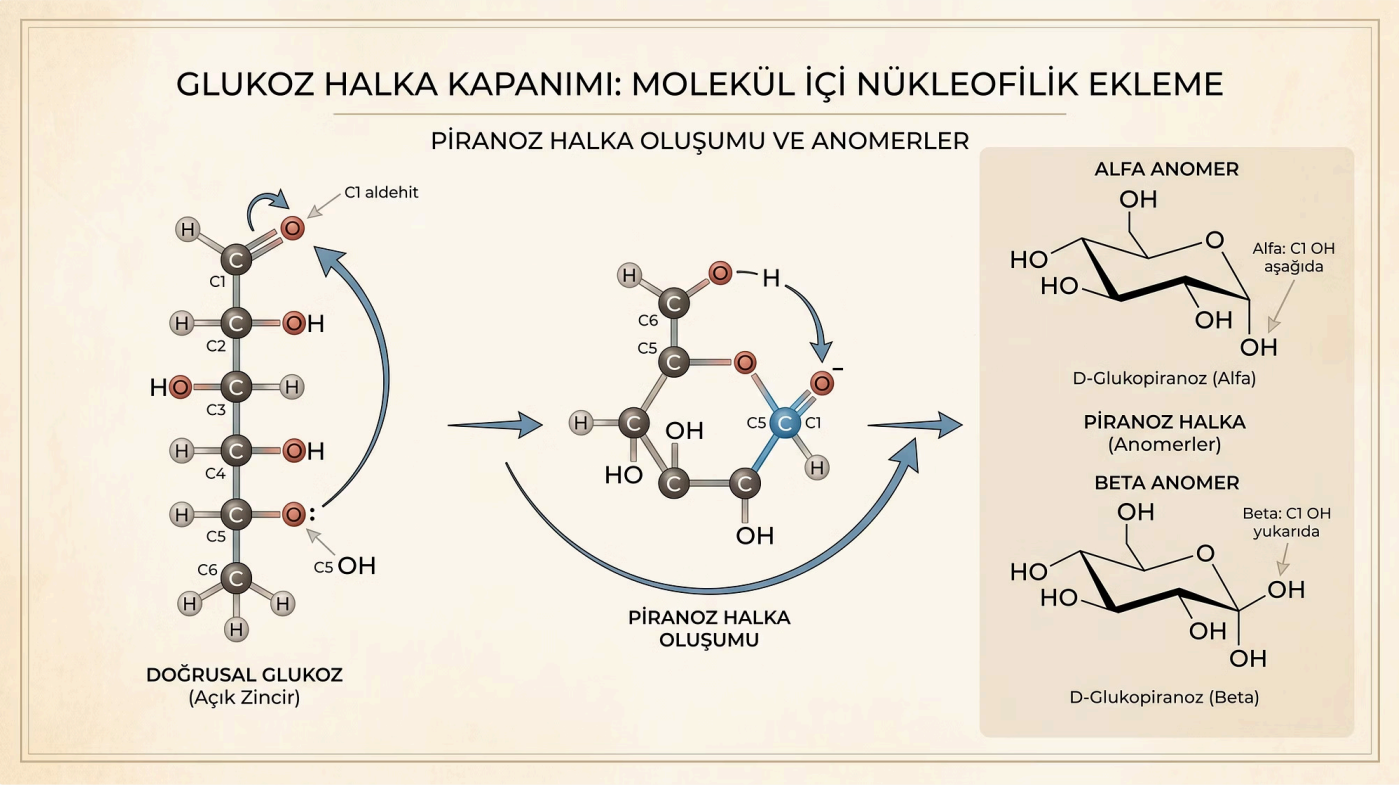
Asidik ortamda ve fazla alkol varlığında hemiasetal üzerinden su ayrılır; bir karbokatyon ara ürünü oluşur

03

Asetal Oluşumu

İkinci alkol molekülünün katılmasıyla asetal (bir diether) meydana getirilir

Glukozun Halka Kapanması: Molekül İçi Nükleofilik Katılma



Glukoz, yapısında hem aldehit (C-1) hem de hidroksil (C-5) grupları barındıracak şekilde tasarlanmıştır:

Halka Kapanması

C-5 hidroksil grubu, C-1 aldehit karbonuna molekül içi nükleofilik saldırı gerçekleştirerek halkalı hemiasetal (piranoz) oluşturur

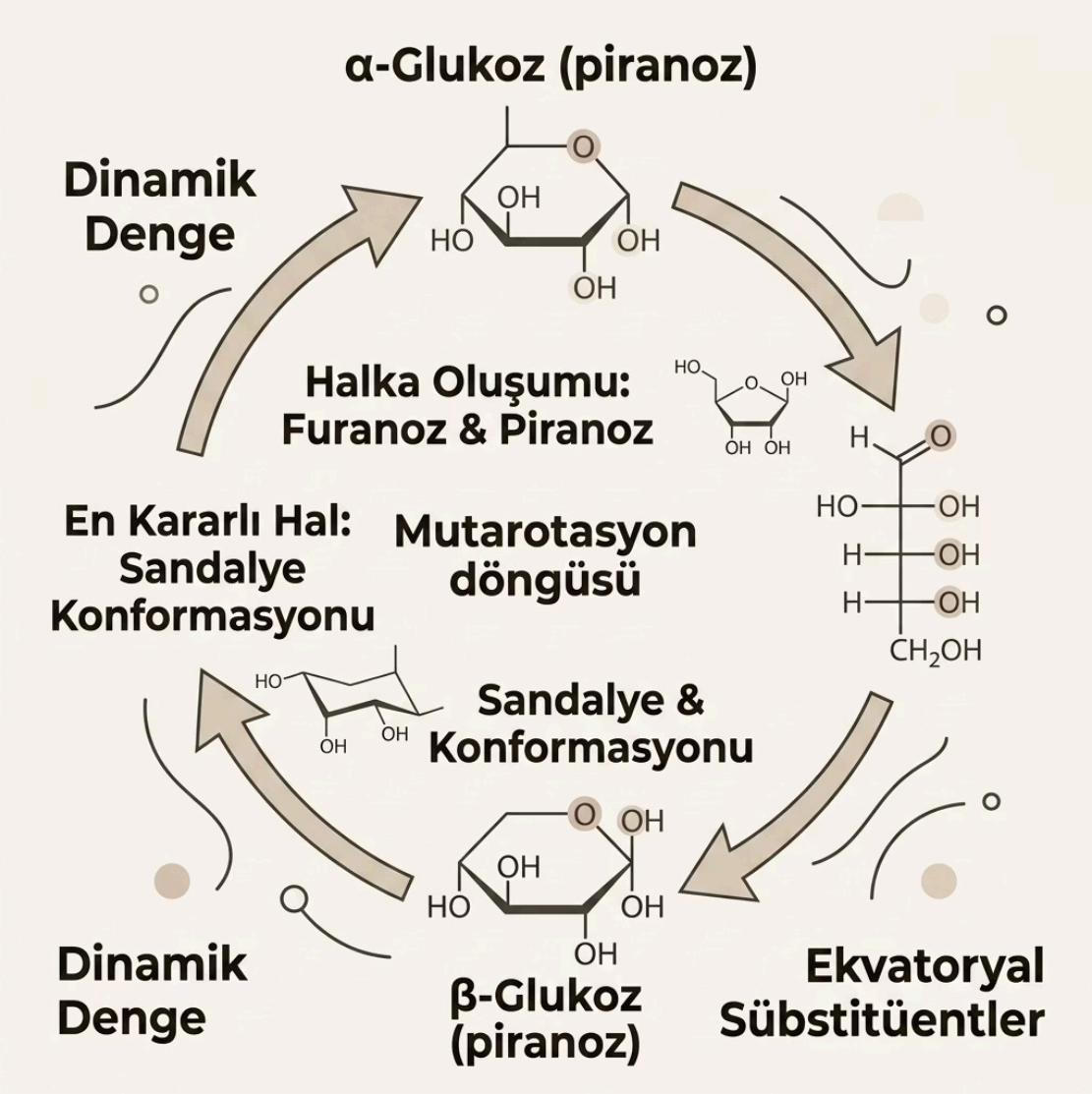
Yeni Kiral Merkez

Halka kapanmasında düzlemsel karbonil karbonu yeni bir kiral merkez (anomerik karbon) haline gelir

Anomerler

Hidroksil grubunun yaklaşım yönüne bağlı olarak α-glukoz veya β-glukoz (anomer) oluşur

Mutarotasyon: Dinamik Denge



Saf bir anomer suda çözüldüğünde optik çevirme açısı zamanla değişir; bu olay **mutarotasyon** olarak adlandırılır:

Halka Açılması

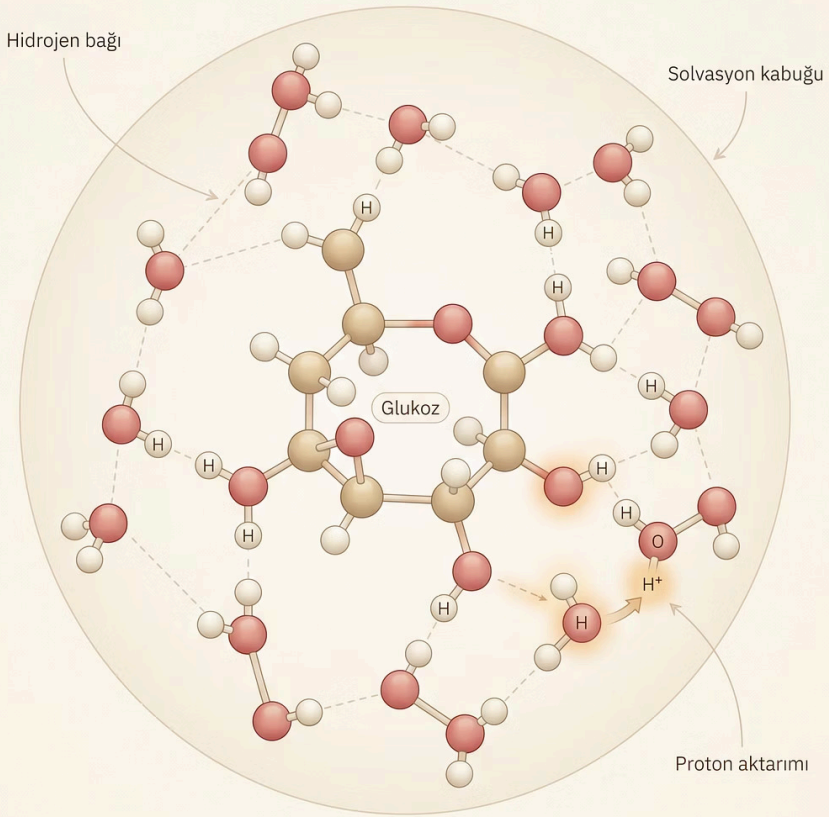
Halkalı yapı açılarak kısa süreliğine düz zincirli aldehit formuna döner, ardından α ve β formları arasında denge kurulur

Termodinamik Tercih

Beş (furanoz) ve altı (piranoz) üyeli halka oluşumu, bağ açısı gerginliğinin en aza indirildiği yapılar olması nedeniyle termodinamik olarak tercih edilecek şekilde düzenlenmiştir

Sandalye Konformasyonu

Glukozun piranoz "sandalye" konformasyonunda tüm sübstitüentler ekvatoryal konumlarda yer alabilir; bu en kararlı haldir



Suyun Mutarotasyondaki Rolü: Pasif Çözücü mü, Aktif Katılımcı mı?

2023 tarihli moleküler dinamik simülasyonları, mutarotasyon mekanizmasına ilişkin yeni veriler ortaya koymuştur:

Su Kümesi Koordinasyonu

Süreç tek bir su molekülüyle değil, bir su molekülü kümesi (cluster) tarafından koordine edilir

Proton Transfer Köprüsü

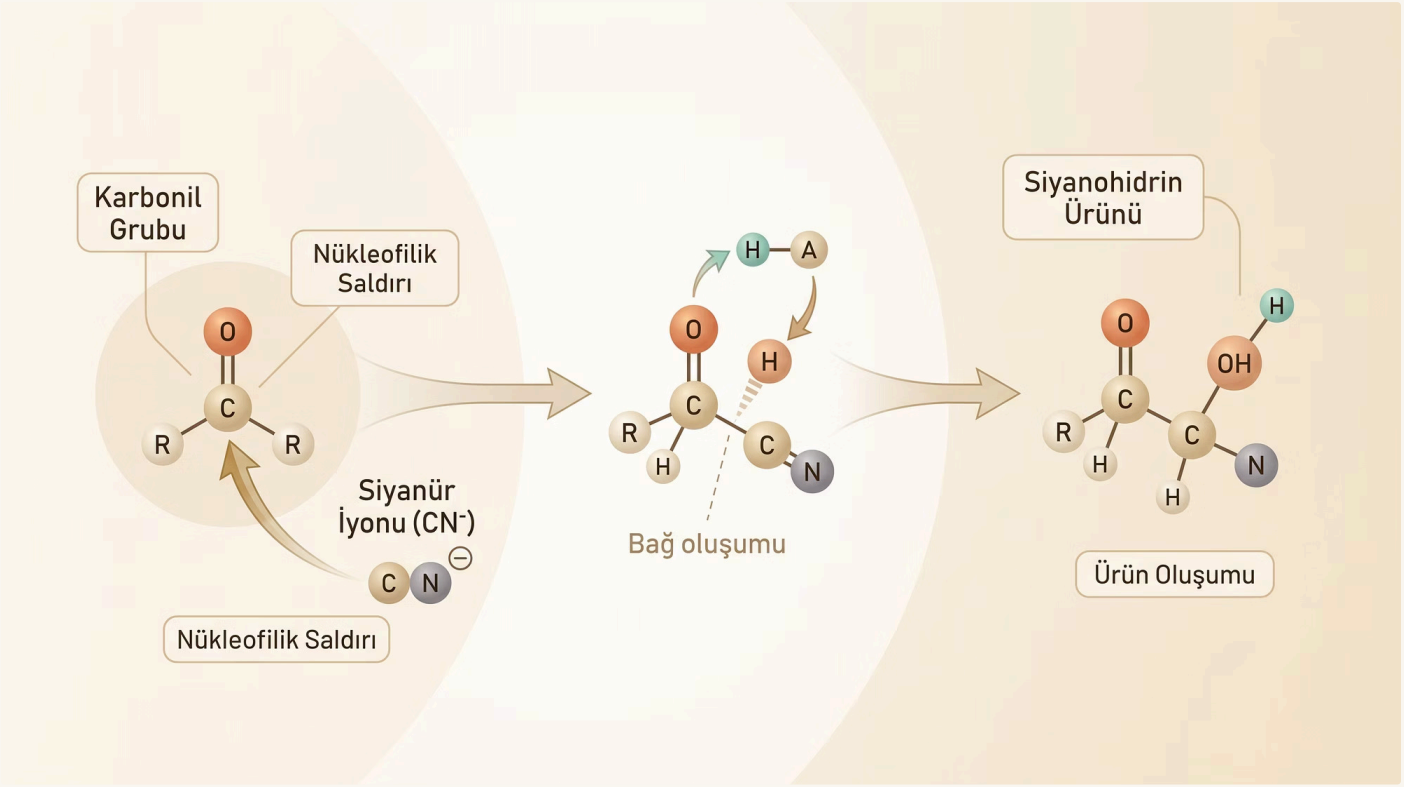
Su molekülleri proton transfer zincirine katılarak bir "köprü" vazifesi görür; bu sayede yüksek aktivasyon enerjisi bariyeri aşılabilir hale getirilir

Çözücü Etkisi

Organik çözücüler (DMSO, alkol) varlığında solvation yapısının bozulması, tepkime bariyerlerini değiştirir

> Su, salt bir çözücü olarak değil; biyolojik moleküllerin dinamik yapısını düzenleme işlevini yerine getirecek şekilde donatılmış aktif bir katılımcı olarak tasarlanmıştır.

Siyanür Katılması: Siyanohidrin Oluşumu



Hidrojen siyanür (HCN) veya siyanür tuzlarının karbonil grubuna katılmasıyla **siyanohidrinler** oluşur:

C-C Bağı Oluşumu

Yeni bir karbon-karbon (C-C) bağının kurulması açısından sentetik kimyada değerli bir tepkimedir

Güçlü Nükleofil

Siyanür iyonu (CN^-), güçlü bir nükleofil olarak karbonil karbonuna saldırır

Biyolojik Karşılık

Biyolojik sistemlerdeki karşılığı, bir savunma stratejisinde işlevsel kılınmıştır

Siyanojenik Glikozitler: İkili Silah Sistemi

Badem, manyok, keten, sorhum gibi birçok bitkide siyanohidrin türevleri olan **siyanojenik glikozitler** sentezlenecek şekilde tasarlanmıştır:

Zehirsiz Depolama

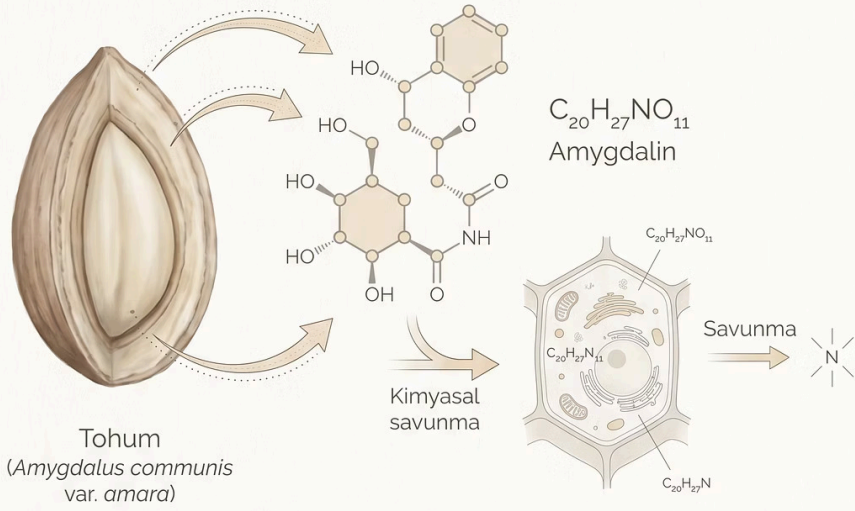
Reaktif ve toksik siyanohidrin yapısı, bir şeker molekülüne (genellikle glukoz) bağlanarak zehirsiz ve kararlı hale getirilir

Bütünlük Koruması

Bitki dokusu bütünlüğünü koruduğu sürece bu maddeler zarar vermez

Hasar Tetikleyicisi

Doku zedelendiğinde hücre içi organizasyonda ayrı bölmelerde saklanan glikozit ile parçalayıcı enzimler birbirine karışır



Kompartımanlaşma: Sistemin Lojistik Altyapısı

Siyanojenik glikozit sisteminin işlevsel olabilmesi için şu unsurların eş zamanlı varlığı zorunlu kılınmıştır:

01

Öncü Madde Sentezi

Zehirsiz öncü maddenin (glikozit) sentezlenmesi

02

Enzim Sentezi

Parçalayıcı enzimin (β-glukozidaz / hidroksinitril liyaz) sentezlenmesi

03

Ayrı Depolama

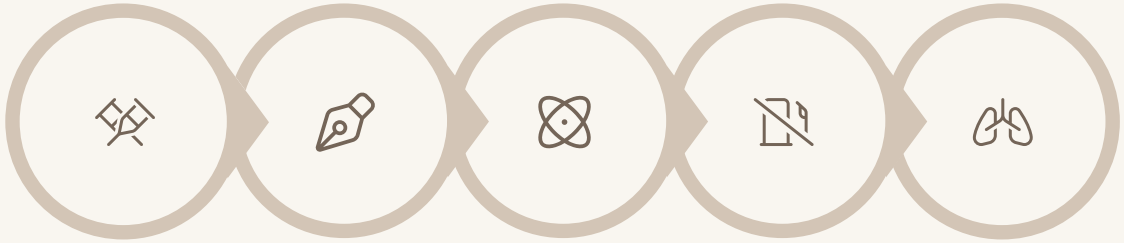
Bu ikisinin birbirine temas etmeyecek şekilde ayrı kompartımanlarda depolanması (biri vakuolde, biri plastidde veya hücre duvarında)

04

Karışma Mekanizması

Fiziksel hasar anında bariyerlerin yıkılarak maddelerin karışmasını sağlayacak mekanizmanın varlığı

HCN Salınımı ve Toksisite Mekanizması



> Bu sistem, modern askeri terminolojideki "ikili kimyasal silah" mantığının biyolojik düzeydeki çok daha zarif ve hassas uygulamasıdır.

Doku zedelenmesi durumunda olaylar zincirleme olarak gerçekleşir ve saldırganın metabolizması durdurulur.

Hidroliz

β-glukozidaz enzimi glikozidi hızla hidroliz eder; şeker kısmı koparılır

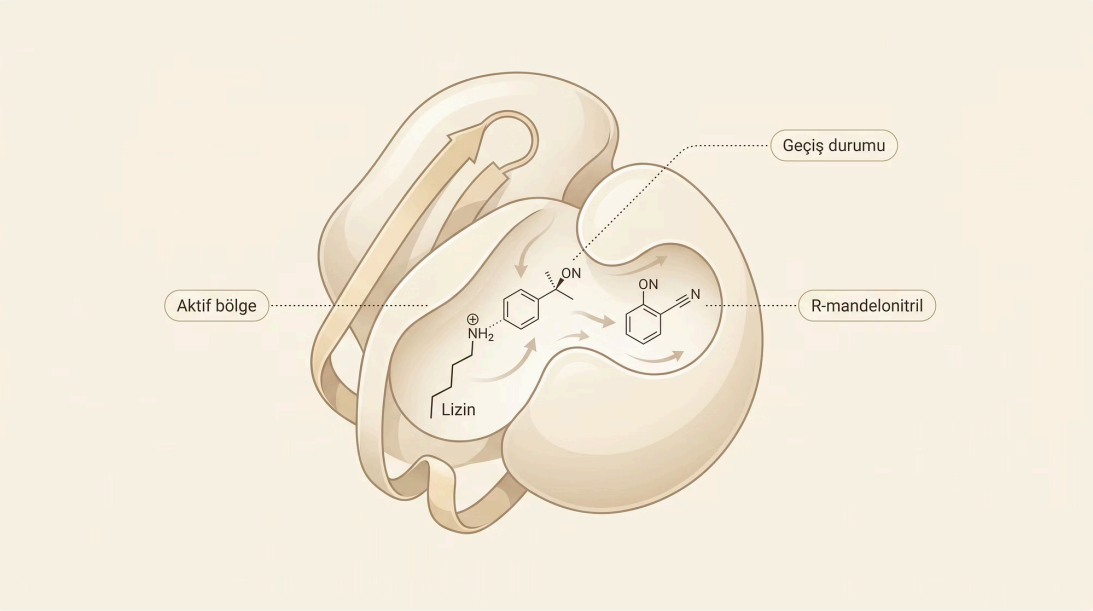
HCN Salınımı

Serbest kalan kararsız siyanohidrin anında bozunarak ölümcül **hidrojen siyanür (HCN)** gazını açığa çıkarır

Enzim İnhibisyonu

HCN, hücresel solunumda görevli sitokrom c oksidaz enzimini inhibe ederek saldırganın metabolizmasını durdurur

Hidroksinitril Liyaz (HNL): Stereoseçici Kataliz



HNL enzimlerinin aktif bölgeleri, olağanüstü bir kimyasal hassasiyetle inşa edilmiştir:

→ Geçiş Hali Stabilizasyonu

Lizin (Lys236 gibi) amino asitlerinin pozitif yüklü yan zincirleri, nükleofilik saldırı sırasında oluşan negatif yükü dengeleyerek geçiş halini (transition state) stabilize eder

→ %99 Enantioseçicilik

Laboratuvar ortamında siyanür katılması rasemik ürün verirken; enzim katalizörlüğünde %99'un üzerinde enantioseçicilikle tek bir izomer üretilir (örn. yalnızca R-mandelonitril)

→ His-Ser-Asp Üçlüsü

Enzim, substratı Bürgi-Dunitz yörüngesine tam uyacak şekilde konumlandırır; Histidin-Serin-Aspartat üçlüsü proton transferlerini koordine eder

Asimetrik Siyanohidrin Sentezinde Güncel İlerlemeler

Siyanohidrinler, farmasötik ve tarımsal kimyasalların sentezinde kilit ara ürünler olarak işlev görmektedir:

Metal-Salen Kompleksleri

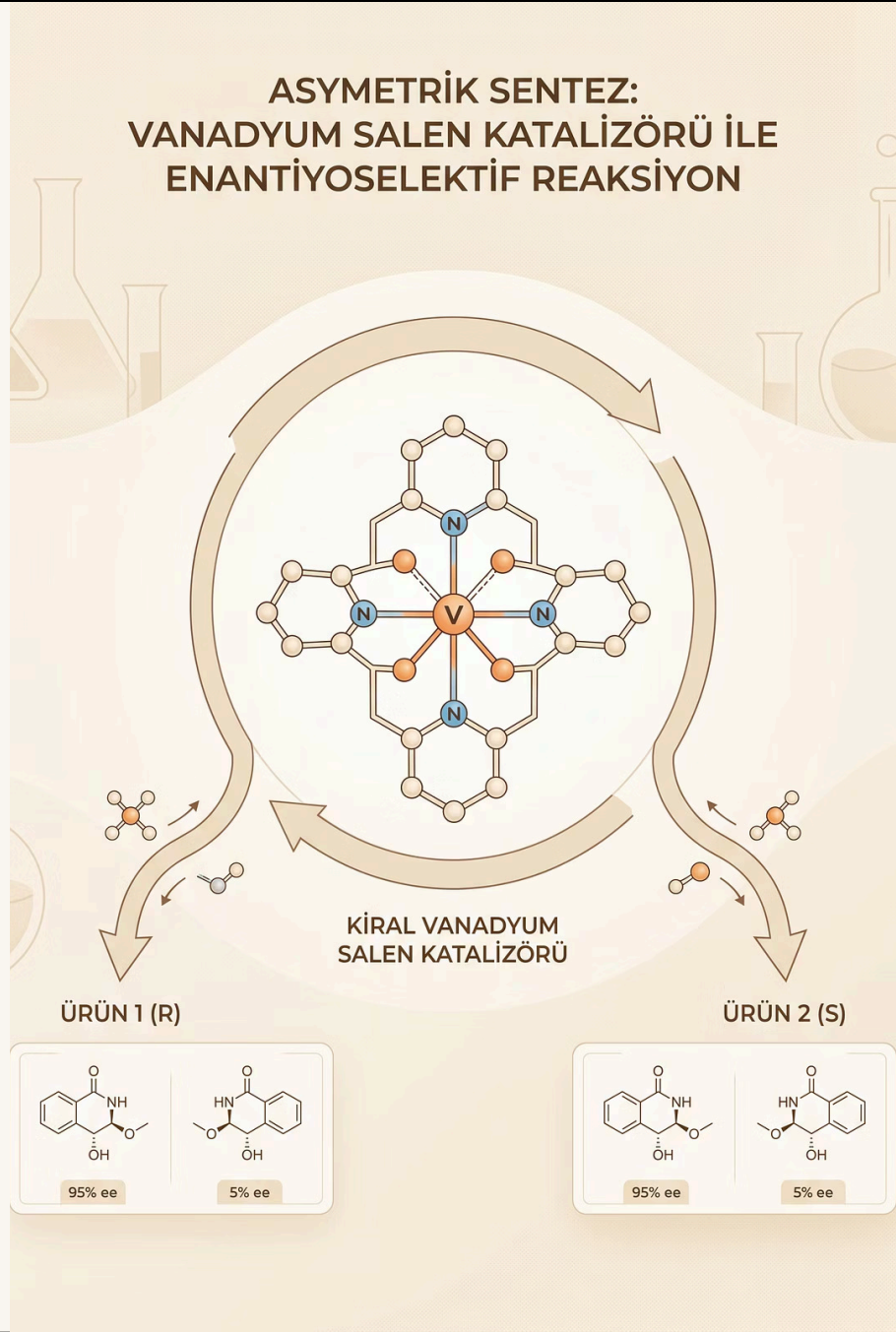
Titanyum ve vanadyum bazlı metal-salen kompleksleri ile kiral tiyoüre türevleri kullanılarak yüksek verim ve enantioseçicilik sağlanmaktadır

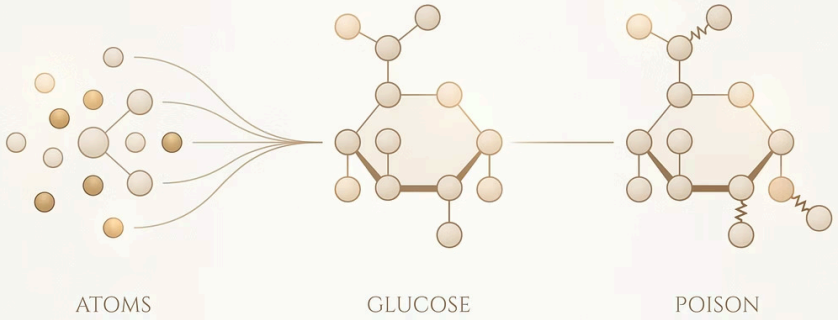
%95 ee Başarısı

Vanadyum bazlı katalizörler oda sıcaklığında %95'e varan enantiomerik fazlalık (ee) sağladığı rapor edilmiştir

İmmobilize HNL Enzimleri

HNL enzimlerinin immobilize edilerek sürekli akış reaktörlerinde kullanılması ve substrat ceplerinin mutasyonlarla genişletilmesi üzerine önemli başarılar elde edilmiştir





ELEMENTAL PROGRESSION: SAME BLOCKS, DIVERSE OUTCOMES

Hammadde ve Sanat Ayrımı: Atomdan İşleve

Karbon, Hidrojen, Oksijen, Azot atomları tek başlarına şuur, tat, zehir veya savunma stratejisi taşımaz; yalnızca belirli kütle, yük ve spin özelliklerine sahiptirler:

Glukoz

Aynı C, H, O atomları belirli bir sırayla ve halkalı yapıda dizildiğinde, insan beyninin birincil yakıtına ve hücrenin enerji döngüsünü çalıştıran bir gıdaya dönüştürülmüş olur

Amigdalin

Yine aynı atomlara azot (N) eklenerek ve siyanohidrin bağı kurularak hücresel solunumu saniyeler içinde durdurabilen ölümcül bir bileşiğe dönüştürülmüş olur

> "Besleyicilik" ve "öldürücülük" sıfatları atomların zatında değil; atomların belirli bir ilim ve hikmetle belirli geometride birleştirilmesiyle inşa edilen özelliklerdir.

İndirgemeci Dil Üzerine Eleştirel Not

"Enzim substratı tanıdı", "nükleofil en kararlı hali seçti", "doğa bu savunma mekanizmasını geliştirdi" gibi ifadeler, faili meçhul bırakan ya da cansız maddeye irade atfeden metaforlardır:

Siyanür İyonu "Hesaplamaz"

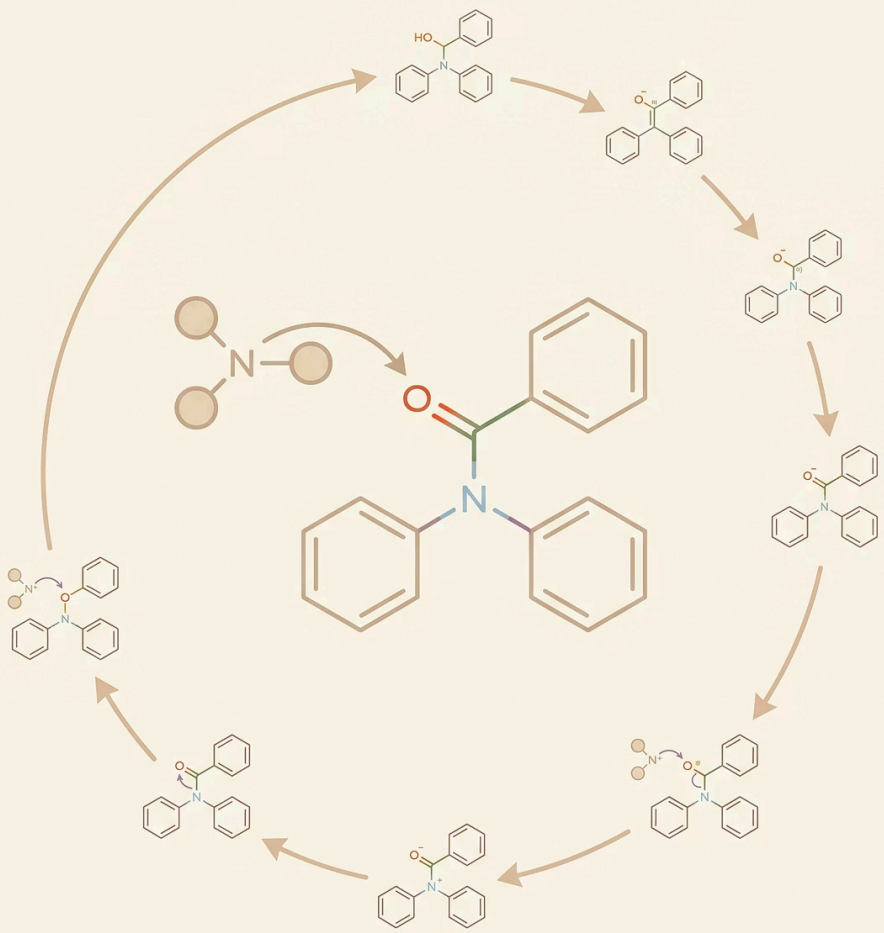
Siyanür iyonu, Bürgi-Dunitz açısını "hesaplayıp" buna göre hareket etmez; bu açı, elektronların tabi olduğu fiziksel yasaların zorunlu sonucudur

Yasalar Betimler, Var Etmez

Fiziksel yasalar (Pauli ilkesi, Coulomb yasası, Termodinamik yasaları), maddenin nasıl davranacağını betimleyen tariflerdir; tepkimeleri var eden güçler değildir

Trafik Kuralı Analojisi

Bir trafik kuralının arabaları hareket ettirememesi gibi, termodinamik yasalar da tepkimeleri var edemez; var olan bir işleyişin sınırlarını tanımlar



Sentez: Nükleofilik Katılmada Düzeni Okumak

Bu derste incelenen tepkimeler, birbiriyle uyumlu ve iç içe geçmiş bir bütünlüğü gözler önüne sermektedir:

Elektronik Hassasiyet

Karbonil grubunun polaritesi ve rezonans yapısı, tepkimenin zeminini belirler

Geometrik Zorunluluk

Bürgi-Dunitz açısı, enzimatik mimariyi kuantum mekaniksel düzeyde yönlendirir

Termodinamik Denge

Glukozun halka açılma/kapanma dinamiği, yaşamın esnekliğini mümkün kılar

Lojistik Organizasyon

Kompartımanlaşma, siyanojenik sistemin hem kimyasal bilgisini hem de güvenli saklama bilgisini aynı anda bünyesinde barındırır

> Cansız atomların bu karmaşık organizasyonu "kör tesadüf" veya "maddenin kendi iradesi" ile açıklamak, gözlemlenen hassas ayar ve gayeye yönelik işleyiş gerçeğiyle örtüşmemektedir.